

Tomasz Klupa, Maciej T. Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

# Badanie FIELD: interwencja hipolipemizująca zmniejsza ryzyko makroangiopatii i mikroangiopatii w cukrzycy typu 2

The FIELD study: lipid lowering intervention reduces the risk of macro- and microvascular complications of type 2 diabetes

## STRESZCZENIE

Chorzy na cukrzycę typu 2 cechują się podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia, co przynajmniej częściowo można tłumaczyć obecnością specyficznej, „cukrzycowej”, aterogennej dyslipidemii. Celem badania FIELD była ocena wpływu fenofibratu na częstość epizodów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Artykuł komentuje wyniki badania FIELD w odniesieniu do prewencji mikro- i makronaczyniowych powikłań cukrzycy.

**Słowa kluczowe:** FIELD, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego, fenofibrat, lipidy

## ABSTRACT

Patients with type 2 diabetes mellitus are at increased risk of cardiovascular disease at least partially due to specific, “diabetic”, atherogenic dyslipidemia. The goal of Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study was to assess the effect of fenofibrate on cardiovascular disease events in these patients. This article comments on the

results of FIELD study as far as the prevention of micro- and macrovascular complications of diabetes are concerned.

**Key words:** FIELD, diabetes, cardiovascular diseases, fenofibrate, lipids

## Wstęp

Ostatnie dekady przyniosły prawdziwą epidemię cukrzycy typu 2. Perspektywy niestety także są zatrważające. Cukrzyca typu 2 wiąże się z istotnie podwyższonym ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca i śmiertelności z nią związanej [1–3]. Ocenia się, że u chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca jest około 4-krotnie wyższe niż u osób bez cukrzycy, niezależnie od stężenia cholesterolu całkowitego. Ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca zwiększa się jeszcze przed ujawnieniem się cukrzycy typu 2. Okazuje się, że już przy rozpoznaniu cukrzycy ponad połowa pacjentów ma objawy choroby wieńcowej [4]. Badania fińskie pokazują, że ryzyko pierwszego zawału serca u chorych na cukrzycę jest takie samo jak ryzyko kolejnego zawału serca u pacjentów bez cukrzycy [5]. Dodatkowo, zawał serca u osób z cukrzycą wiąże się z większą wczesną i późną śmiertelnością [3, 6]. Przyczyny takiego stanu rzeczy nie są do końca znane. Jedną z ważniejszych wydaje się specyficzny, charakterystyczny dla cukrzycy profil lipidowy.

W tabeli 1 wymieniono istotne zaburzenia lipidowe typowe dla cukrzycy typu 2. Najważniejsze z nich to: obecność małych gęstych LDL (co oznacza,

Adres do korespondencji: dr med. Tomasz Klupa  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych  
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*  
ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków  
tel. (0 12) 421 37 94  
e-mail: [tomasz\\_klupa@yahoo.com](mailto:tomasz_klupa@yahoo.com)  
Diabetologia Praktyczna 2006, tom 7, 5, 281–286  
Copyright © 2006 Via Medica  
Nadesłano: 31.07.2006 Przyjęto do druku: 28.08.2006

**Tabela 1. Profil lipidowy typowy dla chorych na cukrzycę typu 2**

Cholesterol całkowity	→ ↑
Triglicerydy	↑ ↑ ↑ ↑
Triglicerydy frakcji VLDL	↑ ↑ ↑ ↑
Cholesterol frakcji HDL	↓ ↓ ↓
Cholesterol frakcji LDL	↑
Mate, gęste LDL	↑ ↑ ↑

że przy podobnym stężeniu liczba cząsteczek LDL jest *de facto* większa), niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL, wyższe stężenie triglicerydów. Wyniki dużych badań populacyjnych wskazują, że dla cukrzycy typu 2 charakterystyczny jest 50–100-procentowy wzrost stężenia triglicerydów całkowitych i triglicerydów związanych z VLDL [7, 8]. Hipertiglicerydemia w cukrzycy jest przede wszystkim skutkiem nadprodukcji triglicerydów związanych z VLDL, co z kolei wiąże się ze zwiększonym napływem substratów, glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych do wątroby. Dodatkowo wydaje się, że cukrzyca typu 2 wiąże się z defektem usuwania cholesterolu frakcji VLDL.

Opisany powyżej, charakterystyczny dla cukrzycy typu 2 profil lipidowy, zwany „aterogennym”, jest związany z przyspieszonym rozwojem miażdżycy i wyraźnie większą zachorowalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego. Dlatego tak ważne jest pytanie o możliwość interwencji farmakologicznej. Wspomniany zespół zaburzeń lipidowych odpowiada w znacznym stopniu profilowi aktywności fibratów — leków stosowanych w medycynie od około

40 lat. Zastosowanie fibratów wiąże się z wyraźnym (o ok. 1/3) obniżeniem stężenia triglicerydów, ale także z podwyższeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL i pewnym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL [9]. Korzystne działanie fibratów u chorych na cukrzycę typu 2 znalazło potwierdzenie w prowadzonych wcześniej dużych badaniach klinicznych, takich jak: *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial* (VA-HIT) [10], *Bezafibrate Infarct Prevention (BIP) Trial* [11], *Saint Mary's Ealing Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention Study* (SENDCAP) [12], *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS) [13]. Badania te jednak nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jakie korzyści niesie ze sobą wieloletnie stosowanie fibratów u osób chorych na cukrzycę pod względem liczby epizodów sercowo-naczyniowych oraz obniżenia śmiertelności z przyczyn kardiologicznych (tab. 2).

Stworzenie takiego właśnie programu było celem, jaki postawili sobie autorzy programu *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) [14]. Pod koniec ubiegłego roku ukazały się wyniki tego badania [15]. Jego najważniejsze założenia i wyniki opisano poniżej.

### Założenia programu FIELD

Badaną grupę stanowili chorzy na cukrzycę typu 2, którą rozpoznano zgodnie z kryteriami *World Health Organization* (WHO), w wieku 50–75 lat. Pacjentów przydzielono albo do grupy przyjmującej mikronizowany fenofibrat w dawce 200 mg, albo do grupy przyjmującej placebo. Dodatkowym kryterium rekrutacji

**Tabela 2. Próby poprzedzające badanie FIELD dotyczące stosowania fibratów u chorych na cukrzycę typu 2**

Nazwa badania	Rodzaj fibratu	Rodzaj badania	Wynik badania w odniesieniu do chorych na cukrzycę
<i>Veterans Affairs High-density Lipoprotein in Cholesterol Intervention Trial</i> (VA-HIT)	Gemfibrozil	Prewencja wtórna, twarde punkty końcowe	Redukcja epizodów wieńcowych o 32% ( $p = 0,04$ ) Redukcja częstości zgonów z powodu choroby wieńcowej o 41% ( $p = 0,02$ ) Spadek śmiertelności ogólnej o 25%
<i>ST Mary's Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention Study</i> (SENDCAP)	Bezafibrat	Miękkie punkty końcowe	Znamienna redukcja prawdopodobnych zmian niedokrwiennych z zapisie spoczynkowym EKG oraz udokumentowanych epizodów zawału serca ( $p = 0,01$ )
<i>Diabetes Atherosclerosis Intervention Study</i> (DAIS)	Mikronizowany fenofibrat	Prewencja wtórna, twarde punkty końcowe	Znamiennie mniejszy przyrost zwężenia naczyń wieńcowych ( $p = 0,02$ ) Znamiennie mniejsze zmniejszenie minimalnego przekroju naczyń ( $p = 0,029$ )

były odpowiednie parametry lipidowe (stężenie cholesterolu całkowitego w przedziale 3,0–6,5 mmol/l) oraz jeden z dwóch dodatkowych warunków: stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL powyżej 4,0 lub stężenie triglicerydów w przedziale 1,0–5,0 mmol/l. Badani pacjenci wyjściowo nie stosowali żadnych leków hipolipemizujących. Do kryteriów wykluczających należały: niewydolność nerek (definiowana jako stężenie kreatyniny powyżej 130  $\mu$ mol/l), przewlekłe schorzenie wątroby, objawowa kamica pęcherzykowa lub epizod sercowo-naczyniowy w okresie ostatnich 3 miesięcy.

Randomizacja opierała się na metodzie dynamicznej alokacji ze stratyfikacją dla ważnych, znanych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a więc wieku, płci, wcześniej przebytych epizodów sercowo-naczyniowych, stężenia lipidów, albuminurii. Badany lek lub placebo chorzy przyjmowali w pojedynczej dawce razem ze śniadaniem. Wizyty następowały w okresach 4–6-miesięcznych przez 5 lat trwania badania. Jednym z ważnych założeń programu była kontrola parametrów lipidowych niezależnie od tego, czy pacjent znalazł się w grupie badanej czy kontrolnej. Ośrodek koordynujący wskazywał na konieczność interwencji, gdy wartość cholesterolu całkowitego przekraczała 6,5 mmol/l lub stężenie triglicerydów przekraczało 8,0 mmol/l. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy określono pojawienie się pierwszego zawału serca niezakończonego zgonem lub zgon związany z chorobą niedokrwinną serca. Jako drugorzędowe punkty końcowe określono poważne incydenty sercowo-naczyniowe (epizody choroby niedokrwiennej serca, udary mózgu, zgony z przyczyn kardiologicznych niezwiązane z chorobą wieńcową, zabiegi rewaskularyzacyjne dotyczące naczyń wieńcowych, szyjnych, obwodowych, śmiertelność całkowitą). Jako trzeciorzędowe punkty końcowe określono amputacje (związane zarówno ze zmianami neuropatycznymi, jak i niedokrwinnymi), pojawienie się choroby nowotworowej niezakończonych zgonem, progresję nefropatii, zabiegi laserokoagulacji związane z progresją retinopatii, hospitalizacje związane z chorobą wieńcową, liczbę i czas trwania wszystkich hospitalizacji.

Wstępnie zarejestrowano 14 247 pacjentów, ostatecznie zrandomizowano 9795 chorych w trzech krajach, w których prowadzono badanie (Australia, Nowa Zelandia, Finlandia). W grupie włączonej do badania było 40% pacjentów w wieku powyżej 65 lat, u 22% wywiad w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego był dodatni, 26% było leczonych z powodu cukrzycy samą dietą, 14% — insuliną bądź terapią skojarzoną insuliną i lekami doustnymi, pozostali

byli leczeni za pomocą leków doustnych (średnia wartość  $HbA_{1c}$  w obu grupach — 6,9%). Mediana czasu trwania cukrzycy wynosiła 5 lat. Grupy przydzielone metodą losową do stosowania placebo i fenofibratu nie różniły się istotnie pod względem wyjściowej charakterystyki klinicznej. Protokół badania dawał możliwość wdrażania dodatkowego leczenia hipolipemizującego. Decyzję o wdrożeniu takiego leczenia podejmowano po analizie lipidogramu, jak więc można się było spodziewać, było ono częściej stosowane w grupie otrzymującej placebo niż w grupie stosującej fenofibrat.

Przed końcem badania, to znaczy przed ostatnią wizytą, mającą miejsce 5 lat po randomizacji, 950 pacjentów otrzymujących placebo (19%) oraz 954 otrzymujących fenofibrat (20%) przestało przyjmować lek. Najczęstszymi powodami zaprzestania przyjmowania leku były: pogarszający się stan zdrowia, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, wycofanie zgody, zła tolerancja leku. Ich częstość była podobna w obu analizowanych grupach. Pacjenci pozostawali pod obserwacją aż do czasu zakończenia badania lub zgonu.

## Omówienie wyników badania FIELD

Przyjmowanie fenofibratu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu całkowitego — o 11%, cholesterolu frakcji LDL — o 12%, triglicerydów — o 29%, zwiększeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL o 5% przy pomiarach wykonanych 4 miesiące od rozpoczęcia badania. Z czasem te różnice malały, dotyczyło to zwłaszcza tych chorych, którzy stosowali dodatkowe leczenie hipolipemizujące. Leczenie fenofibratem wiązało się ze zwiększeniem stężenia apolipoprotein A1 i A2 odpowiednio o 3,9% i 28%, redukcją stężenia apolipoproteiny B o 13,6% po 4 miesiącach leczenia. Przy zamknięciu badania różnice te wynosiły odpowiednio 1,8%, 23,7%, –7,5%. Także w tym przypadku różnice były wyraźniejsze wśród pacjentów, którzy nie stosowali dodatkowego leczenia hipolipemizującego.

Jak podkreślono powyżej, wśród pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymujących placebo znacznie częściej stosowano dodatkowe leczenie hipolipemizujące (1776 osób, 17%) w porównaniu z grupą przydzieloną losowo do stosowania fenofibratu (994 osoby, 8%,  $p < 0,0001$ ). W zdecydowanej większości przypadków (odpowiednio 93% i 94%) dodatkowo stosowanymi lekami były statyny. Fakt ten ma bardzo duże znaczenie dla dalszej analizy i interpretacji wyników. Wśród pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku chorób układu krążenia dodatkowe leczenie hipolipemizujące

stosowało 23% chorych w grupie otrzymującej placebo i 14% w grupie stosującej fenofibrat; wartości dla chorych z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia wyniosły odpowiednio 16% i 7%.

W badaniu FIELD zaobserwowano następujące ważne efekty kliniczne. Po pierwsze, stosowanie fenofibratu wiązało się z 11-procentową redukcją ryzyka dotyczącą pierwszorzędkowych punktów końcowych, a więc pierwszego zawału serca lub zgonu z powodu choroby wieńcowej. Różnice te nie były znamienne statystycznie. Po drugie, w przypadku drugorzędowych punktów końcowych odnotowano 11-procentową redukcję zdarzeń niepożądanych związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Efekt ten wiązał się przede wszystkim z 24-procentową redukcją przypadków zawału serca niezakończzonego zgonem oraz 21-procentową redukcją konieczności rewaskularyzacji wieńcowej. Warto w tym miejscu podkreślić, że po uwzględnieniu w analizie regresji stosowania nowego leczenia hipolipemizującego w obu grupach fenofibrat zmniejszał ryzyko wystąpienia nowych epizodów wieńcowych o 19% ( $p = 0,01$ ), a wszystkich epizodów sercowo-naczyniowych o 15% ( $p = 0,004$ ). Dla innych drugorzędowych punktów końcowych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie. W grupie pacjentów bez choroby wieńcowej uzyskano 19-procentową, istotną statystycznie, redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu, zawału serca, udaru mózgu, rewaskularyzacji) oraz 25-procentową redukcję ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych. W grupie pacjentów poniżej 65. roku życia uzyskano 20-procentową redukcję ryzyka złożonego punktu końcowego, a wśród kobiet redukcja ta wyniosła 10%.

Co ciekawe, pozytywne wyniki uzyskano także w innych dodatkowych analizach stratyfikacyjnych, gdy pacjentów podzielono pod względem wyjściowego lipidogramu. Na przykład, uzyskano 21-procentową redukcję ryzyka złożonego punktu końcowego u uczestników badania z niskim ( $< 4,5$  mmol/l) stężeniem cholesterolu całkowitego, 14-procentową redukcję złożonego punktu końcowego u chorych z niskim ( $< 3,0$  mmol/l) stężeniem cholesterolu frakcji LDL oraz podobną redukcję ryzyka złożonego punktu końcowego wśród pacjentów z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL.

Zaobserwowano także wpływ leczenia fenofibratem na przebieg powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy. Stosowanie leku wiązało się z istotną redukcją progresji lub wręcz regresją mikroalbuminurii. W grupie stosującej fibrat u 2,6% więcej pacjentów nie wykazano progresji mikroalbuminurii

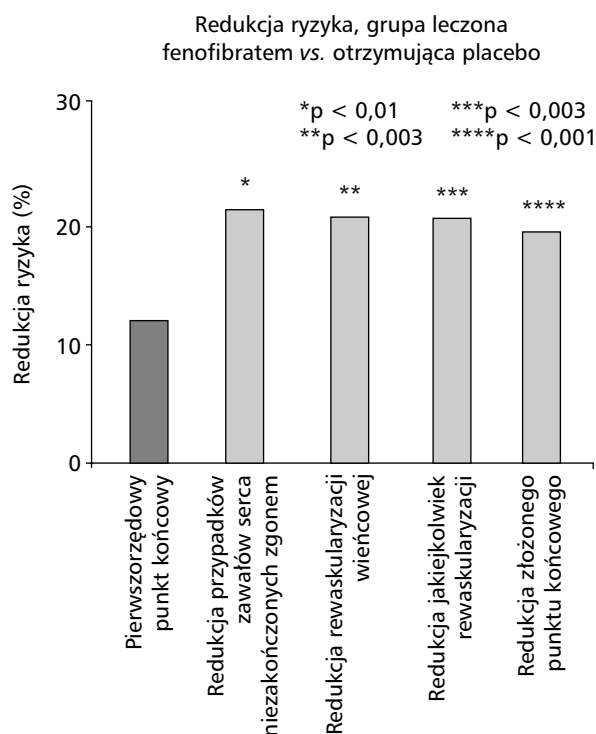
badź wykazano jej regresję ( $p = 0,002$ ). Liczba chorych wymagających zabiegów dializoterapii wyniosła 21 w grupie stosującej placebo oraz 16 w grupie stosującej fibrat. W odniesieniu do retinopatii istotnie więcej osób z grupy kontrolnej wymagało laserokoagulacji w porównaniu z grupą badaną (253 vs. 178,  $p = 0,0003$ ).

Terapia fenofibratem była ogólnie dobrze tolerowana, podobna liczba pacjentów stosujących fibrat i placebo musiała przerwać leczenie. Jedynie u 1 chorego stosującego placebo i u 3 stosujących fibrat wystąpiły epizody rabdomiolizy. Żaden z tych chorych nie stosował statyn, objawy ustąpiły całkowicie. Stosowanie fibratów wiązało się natomiast z niewielkim zwiększeniem ryzyka zapalenia trzustki (0,5 vs. 0,8%,  $p = 0,031$ ), zatorowości płucnej ( $p = 0,022$ ) i zakrzepicy żyłnej ( $p = 0,074$ ). Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów, u których wystąpiły te powikłania, trudno tu jednak wyciągać daleko idące wnioski. W przypadku leczenia fibratami nieco częściej miały miejsce epizody istotnego, ponad 5-krotnego, wzrostu poziomu CPK i transaminaz, ogólnie jednak dotyczyły bardzo niewielkiego odsetka przypadków ( $< 1\%$ ).

## Podsumowanie

Badanie FIELD było największym badaniem interwencyjnym oceniającym ryzyko wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Ten obejmujący dużą populację, rzetelnie przeprowadzony projekt przyniósł zróżnicowane, a częściowo nieoczekiwane wyniki dotyczące stosowania fibratów w badanej grupie (ryc. 1). Wyjątkowość tego badania polegała także na tym, że obejmowało ono tę grupę pacjentów, u których można się spodziewać największej efektywności działań profilaktycznych, a więc osoby ze stosunkowo dobrze kontrolowaną cukrzycą, bez nasilonych powikłań mikroangiopatycznych i miażdżycowych oraz bez istotnych zaburzeń lipidowych, chorych często leczonych przez lekarzy pierwszego kontaktu.

Leczenie fenofibratem doprowadziło do pewnej redukcji pierwszorzędkowych punktów końcowych w postaci głównych epizodów wieńcowych, choć nie osiągnięto tu znamienności statystycznej. Nieco rozczarowujące wyniki dotyczące pierwszorzędkowych punktów końcowych można najpewniej wiązać z niesymetrycznym stosowaniem statyn w obu grupach, ponieważ w grupie przyjmującej placebo znacznie częściej stosowano statyny niż w grupie przyjmującej fibrat. Ogólnie, wspomniane zjawisko jest odzwierciedleniem szerszego problemu doboru „czystej” grupy kontrolnej, które wynika z etycznego



**Rycina 1.** Podsumowanie najważniejszych wyników badania FIELD

problemu konieczności aktywnych działań terapeutycznych w wielu sytuacjach klinicznych. Po uwzględnieniu w analizie regresji stosowania nowego leczenia hipolipemizującego w obu grupach fenofibrat istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia nowych epizodów wieńcowych. Brak aż tak wyraźnych różnic w lipidogramie przy zakończeniu badania w porównaniu z tymi, jakie obserwowano po 4 miesiącach od rozpoczęcia programu, najprawdopodobniej wynika z częstszego stosowania statyn w grupie kontrolnej w późniejszym okresie badania. Warto przypomnieć, że kiedy porównywano lipidogramy pacjentów stosujących fibrat i chorych z grupy kontrolnej, którzy nie otrzymywali statyn, wyraźne różnice w poziomie lipidogramu utrzymywały się do końca badania. Sytuacja wygląda analogicznie, gdy wziąć pod uwagę stężenie lipoprotein A1, A2 i B, bowiem ich profil przy zamknięciu badania był najkorzystniejszy u chorych stosujących fibrat, średni u osób z grupy kontrolnej przyjmujących statyny, najgorszy zaś u tych pacjentów z grupy kontrolnej, którzy nie stosowali statyn. Przyjmowanie fibratu wiązało się natomiast z istotnym statystycznie ograniczeniem liczby wszystkich epizodów sercowo-naczyniowych, szczególnie poprzez zmniejszenie liczby zawałów serca niezakończonych zgonem i zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej. Ochronny wpływ fenofibratu nie

budził w tym wypadku wątpliwości. Na podstawie wyników badania wyodrębniono grupy chorych, u których leczenie fenofibratem przyniosło szczególnie dobre wyniki, a więc pacjentów poniżej 65. roku życia, chorych z wyjściowo niskim stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL. Lepsze wyniki uzyskano także w grupie kobiet.

Ciekawą i nieco zaskakującą obserwacją jest ochronny wpływ fenofibratu w stosunku do rozwoju przewlekłych, mikroangiopatycznych powikłań cukrzycy. Interesujące są wyniki wskazujące na zmniejszenie liczby nowych przypadków retinopatii cukrzycowej wymagającej laserokoagulacji. Jeszcze ciekawsze wydają się wyniki dotyczące nefropatii cukrzycowej, bowiem w grupie stosującej fibrat obserwowano nie tylko zahamowanie progresji albuminurii, ale nawet jej regresję! Godna uwagi wydaje się także obserwacja dotycząca mniejszej liczby pacjentów wymagających dializoterapii wśród chorych przyjmujących fibrat. Fenofibrat jest więc pierwszym lekiem hipolipemicznym, w odniesieniu do którego u chorych z cukrzycą typu 2 wykazano zahamowanie rozwoju powikłań makronaczyniowych i mikronaczyniowych.

Na zakończenie warto zauważyć, że fenofibrat okazał się wreszcie lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym, także w skojarzeniu ze statynami.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kannel W.B., McGee D.L.: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035–2038.
2. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1132–1133.
3. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. i wsp.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–1146.
4. Bahia L., Gomes M.B., da Cruz P. di M., Goncalves Mde F.: Coronary artery disease, microalbuminuria and lipid profile in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arq. Bras. Cardiol.* 1999; 73: 11–22.
5. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
6. Orlander P.R., Goff D.C., Morrissey M., Ramsey D.J., Wear M.L., Labarthe D.R., Nichaman M.Z.: The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The Corpus Christi Heart Project. *Diabetes* 1994; 43: 897–902.
7. Howard B.V., Cowan L.D., Go O., Welty T.K., Robbins D.C., Lee E.T.: Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1258–1265.

8. Cowie C.C., Howard B.V., Harris M.I.: Serum lipoproteins in African Americans and whites with non-insulin-dependent diabetes in the US population. *Circulation* 1994; 90: 1185–1193.
9. Keating G.M., Ormrod D.: Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 2002; 62: 1909–1944.
10. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp.: Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2597–2604.
11. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z., Tanne D., Boyko V., Behar S.: Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1154–1160.
12. Elkeles R.S., Diamond J.R., Poulter C. i wsp.: Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SEND CAP) Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 641–648.
13. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
14. FIELD Study Investigators: The need for a large-scale trial of fibrate therapy in diabetes: the rationale and design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2004; 3: 9.
15. Keech A., Simes R.J., Barter P. i wsp.: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.